

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-109936
 (43)Date of publication of application : 28.04.1998

(51)Int.CI. A61K 31/50
 A61K 31/50
 C07D405/04
 // C07D237/30
 C07D409/04
 C07D409/12
 C07D491/048
 C07D495/04

(21)Application number : 08-264356 (71)Applicant : MITSUBISHI CHEM CORP
 (22)Date of filing : 04.10.1996 (72)Inventor : SUZUKI HIROKO
 YAMADA HISAMI

(54) AGENT FOR TREATING AND PREVENTING DIABETIC NEUROPATHY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject treating and preventing agent free from risk of aggravation of bleeding and useful for diabetic nervous disorders by making the agent include an aminopyridazine derivative or its salt as an active ingredient.

SOLUTION: This treating and preventing agent contains a compound represented by the formula which is an active ingredient for preventing and treating diabetic nervous disorders, e.g. (R)-1-(1-cyclohexylethylamino)-4-phenylphthalazine, as an effective ingredient. The compound is synthesized by adding 1-chloro-4-phenylphthalazine and (R)-(-)-1-cyclohexylethylamine to N-methylpyrrolidone and heating and stirring the mixture at 120-130° C for 6hr, cooling the mixture at room temperature, adding 5% NaOH aqueous solution thereto, extracting the mixture with chloroform, drying chloroform layer with MgSO₄, concentrating the chloroform layer and purifying the layer with silica gel column chromatography. When the compound is applied as a therapeutic agent, etc., the compound is administered in a dose of 1-200mg once to three times a day in the case of oral administration and in a dose of 0.01-10mg once to 5 times a day in the case of intravenous injection.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-109936

(43)公開日 平成10年(1998)4月28日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/50	AAA	A 6 1 K 31/50	AAA
	ADP		ADP
C 0 7 D 405/04	2 3 7	C 0 7 D 405/04	2 3 7
// C 0 7 D 237/30		237/30	
409/04	2 3 7	409/04	2 3 7

審査請求 未請求 請求項の数 9 OL (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平8-264356

(22)出願日 平成8年(1996)10月4日

(71)出願人 000005968

三菱化学株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

(72)発明者 鈴木 裕子

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(72)発明者 山田 久美

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

三菱化学株式会社横浜総合研究所内

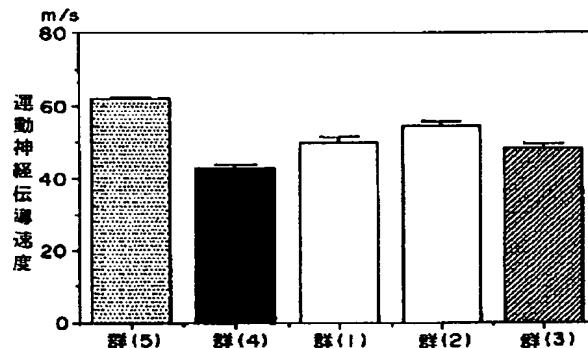
(74)代理人 弁理士 長谷川 曜司

(54)【発明の名称】 糖尿病性神経障害の治療・予防剤

(57)【要約】

【課題】 出血の増悪を伴わない糖尿病性神経障害の治療・予防剤を提供する。

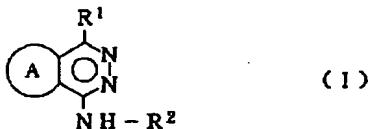
【解決手段】 4, 5-位でベンゼン環、チオフェン環又はフラン環と縮合している3-置換-6-モノ置換アミノピリジンを有効成分とする。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)

【化1】



〔式中、R¹ はシクロヘキシル基；C₁ ～C₄ のアルキル基、C₁ ～C₄ のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいフェニル基；C₁ ～C₄ のアルキル基、C₁ ～C₄ のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいチエニル基；又はC₁ ～C₄ のアルキル基、C₁ ～C₄ のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいフリル基を表し、R² は-CHR³ R⁴ (R³ は水素原子又はC₁ ～C₄ のアルキル基を表し、R⁴ はC₁ ～C₄ のアルキル基；シクロヘキシル基；チエニル基；又はC₁ ～C₄ のアルキル基、C₁ ～C₄ のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいフェニル基を表す。) 又はC₁ ～C₄ のアルキル基、C₁ ～C₄ のアルコキシ基及びC₁ ～C₆ のアルキレン基から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基を表し、環Aはベンゼン環、チオフェン環又はフラン環を表す。〕で表されるアミノピリダジン誘導体又は薬学的に許容されるその塩を有効成分とする糖尿病性神経障害の治療・予防剤。

【請求項2】 R² が-CHR³ ' R⁴ ' (R³ ' はC₁ ～C₄ のアルキル基を表し、R⁴ ' はシクロヘキシル基を表す。) を表すことを特徴とする請求項1記載の糖尿病性神経障害の治療・予防剤。

【請求項3】 R¹ がフェニル基、2-チエニル基又は2-フリル基を表すことを特徴とする請求項1又は2に記載の糖尿病性神経障害の治療・予防剤。

【請求項4】 R¹ がフェニル基を表すことを特徴とする請求項1又は2に記載の糖尿病性神経障害の治療・予防剤。

【請求項5】 環Aがベンゼン環又はチオフェン環を表すことを特徴とする請求項1ないし4のいずれかに記載の糖尿病性神経障害の治療・予防剤。

【請求項6】 環Aがベンゼン環を表すことを特徴とする請求項1ないし4のいずれかに記載の糖尿病性神経障害の治療・予防剤。

【請求項7】 R¹ がフェニル基を表し、R² が1-シクロヘキシルエチル基を表し、環Aがベンゼン環を表すことを特徴とする請求項1記載の糖尿病性神経障害の治療・予防剤。

【請求項8】 (R)-1-(1-シクロヘキシルエチルアミノ)-4-フェニルタラジン又は薬学的に許容

されるその塩を有効成分とすることを特徴とする糖尿病性神経障害の治療・予防剤。

【請求項9】 糖尿病性神経障害が、糖尿病性末梢循環障害を伴う末梢神経障害であることを特徴とする請求項1ないし8のいずれかに記載の糖尿病性神経障害の治療・予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、糖尿病性神経障害の治療・予防剤に関し、詳細にはアミノピリダジン誘導体またはその塩を有効成分とする糖尿病性神経障害の治療・予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】糖尿病性神経障害の治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤のキネダック（商品名）、ビタミンB₁₂であるメコバラミン（医薬一般名）、天然糖脂質であるガングリオシドのCronassial（商品名）、プロスタグラジンE₁誘導体（リブル（静注剤）、オバルモン（経口剤）、いずれも商品名）などが、臨床で用いられている（総合臨床Vol. 1, 41, No. 9, 2559～2563頁、1992年参照）。

【0003】上記のうちでプロスタグラジンE₁は抗血小板剤であるが、抗血小板剤では、他にもプロスタグラジンI₂誘導体（一般名、Iloprost, Beraprost）及びシロスタゾール（商品名、ブレタール）による糖尿病性神経障害に対する実験的及び臨床的效果の検討が報告されている（医学のあゆみVol. 115 (No. 11, 12), 749～769頁, 1990年. Diabetes Research and Clinical Practice Vol. 18, 123～130頁, 1992年. Arznei. Forsch. /Drug Res. Vol. 42, 540～542頁, 1992年. 参照）。これらの抗血小板剤は、抗血小板作用の他に血管拡張作用とそれに伴う血流増加作用を有しており、これらの作用機序から糖尿病性神経障害を改善すると考えられている。しかし、血管拡張作用は出血の増悪をもたらす危険性があるので（ブレタール添付文書参照）、糖尿病性増殖性網膜症を併発しているような患者への投与は、注意が必要である。また、上記したところからも明らかのように、抗血小板作用と糖尿病性神経障害に対する作用とは直接には関係が無いので、抗血小板剤が糖尿病性神経障害に対し一般的に有効であるというわけではない。

【0004】一方、フタラジン誘導体については種々の薬理作用が報告されている。例えば、特開昭56-53659号公報、特開昭56-53660号公報及び特開昭57-48972号公報には、1-アニリノ-4-フェニルフタラジン誘導体が強力な血小板凝集抑制作用を有することが記載されている。特開昭60-21837

7号公報及び特開昭60-243074号公報には、1-フェニル-4-(2,2-ジメチルプロピルアミノ)フタラジン及び1-フェニル-4-(1-エチルプロピルアミノ)フタラジンが、強力な血小板凝集抑制作用を有することが記載されている。英國特許第1303016号、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), Vol. 12, 555頁 (1969) には、1-アミノ-4-フェニルフタラジン誘導体が、抗炎症作用や抗リチウム作用を有することが記載されている。

【0005】さらに欧州公開特許第449203号公報 (特開平4-211666号公報) には、1- α -置換ベンジルアミノ-4-フェニルフタラジン誘導体が、欧州公開特許第534443号公報 (特開平6-135938号公報) には、3,6-ジ置換ピリダジン誘導体が、それぞれ開示されている。これらは、いずれも強力な血小板凝集抑制作用を有するものであり、脳血栓、脳塞栓等の脳血管障害、心筋梗塞等の虚血性心疾患、末梢循環障害などの循環障害に対して効果が期待できることが開示されている。また、欧州公開特許第682947号公報 (特開平8-34734号公報) には、これらのフタラジン誘導体が平滑筋細胞増殖抑制作用を有しており、経皮的冠動脈拡張術 (PTCA) 後の再狭窄、臓器移植後の血管狭窄、経皮的動脈拡張術 (PTA) 後の再狭窄の予防や治療に有用であることが開示されている。

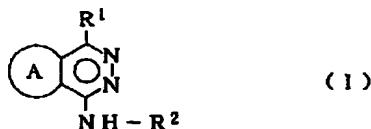
【0006】しかし、これらのフタラジン誘導体に関するいずれの文献にも、フタラジン誘導体が糖尿病性神経障害に対し有用であることは開示されていない。従って本発明は、出血の増悪の危険性が無く、しかも糖尿病性神経障害の治療・予防に対して有用な薬剤を提供せんとするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明に係る糖尿病性神経障害の治療・予防剤は、下記の式(I)で示されるアミノピリダジン誘導体又はその薬学的に許容し得る塩を有効成分とするものである。

【0008】

【化2】



【0009】(式中、R¹はシクロヘキシル基; C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいフェニル基; C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいチエニル基; 又はC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基及びハロゲン原

子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいフリル基を表し、R²は-CH₂R³R⁴ (R³は水素原子又はC₁～C₄のアルキル基を表し、R⁴はC₁～C₄のアルキル基; シクロヘキシル基; チエニル基; 又はC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいフェニル基を表す。) 又はC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基及びC₁～C₆のアルキレン基から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基を表し、環Aはベンゼン環、チオフェン環又はフラン環を表す。)

【0010】

【発明の実施の形態】本発明について更に詳細に説明すると、本発明に係る糖尿病性神経障害の治療・予防剤の有効成分を表示する式(I)において、C₁～C₄のアルキル基としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられる。C₁～C₄のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、t-ブトキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。C₁～C₆のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ベンタメチレン基、メチルエチレン基、エチルエチレン基、ジメチルメチレン基等が挙げられる。

【0011】式(I)において、R¹としてはフェニル基、2-チエニル基又は2-フリル基が好ましく、特にフェニル基が好ましい。R²としてはメチル基にC₁～C₄のアルキル基及びシクロヘキシル基が置換したものが好ましく、特に1-シクロヘキシルエチル基が好ましい。環Aとしてはベンゼン環又はチオフェン環が好ましく、特にベンゼン環が好ましい。

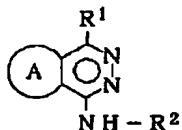
【0012】また式(I)のアミノピリダジン誘導体の薬学的に許容し得る塩としては、例え塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩、及びメタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、グリコール酸塩、グルクロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、アスコルビン酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、ニコチン酸塩、酒石酸塩等の有機酸の塩等が挙げられる。なお式(I)の化合物及びその塩は、水和物や溶媒和物の形で存在することもあるが、これらの水和物、溶媒和物もそれぞれ式(I)の化合物又はその塩に含まれるものとする。

【0013】さらに式(I)のアミノピリダジン誘導体に不斉炭素が存在する場合は、式(I)の化合物は(R)体、(S)体、(RS)体のいずれかで存在することになるが、これらは当然にすべて式(I)に含まれる。式(I)で表わされる化合物のいくつかを表-1

に示す。
【0014】

【表1】

表 - 1



化合物 No.	R ¹	R ²	(A)
1	-	-CH- C ₂ H ₅	
2	-	-CH- C ₂ H ₅	
3	-	-CH- C ₂ H ₅	
4	-	-	
5	-	-	
6	-	-CH-C ₄ H ₉ - C ₂ H ₅	
7	-	-CH- C ₂ H ₅	

【0015】

【表2】

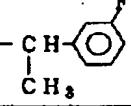
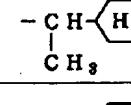
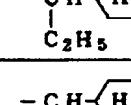
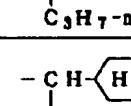
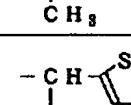
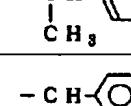
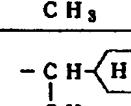
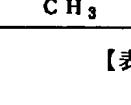
表 - 1 (つづき)

化合物 No.	R ¹	R ²	(A)
8	- 	-C(H)-  C ₂ H ₅	
9	- 	-C(H)-  C ₄ H ₉ -t	
10	-C(H ₃)- 	-C(H)-  C H ₃	
11	-  Cl	-C(H)-  C H ₃	
12	- 	-C(H)-  -C H ₃	
13	- 	-C(H)-  -C H ₃	
14	- 	-C(H)-  -C H ₃	
15	- 	-C(H)-  -C(=O)H ₃	

【0016】

【表3】

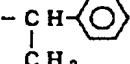
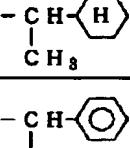
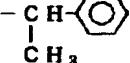
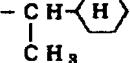
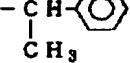
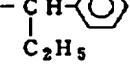
表 - 1 (つづき)

化合物 No.	R ¹	R ²	A
16	- 	-CH- 	
17	- 	-CH- 	
18	- 	-CH- 	
19	- 	-CH- 	
20	-CH ₃ 	-CH- 	
21	- 	-CH- 	
22	- 	-CH- 	
23	- 	-CH- 	

【0017】

【表4】

表 - 1 (つづき)

化合物 No.	R ¹	R ²	(A)
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			

【0018】

【表5】

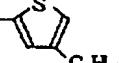
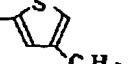
表 - 1 (つづき)

化合物 No.	R ¹	R ²	(A)
32		$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4-$	
33		$-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$	
34		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$	
35		$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	
36		$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_3\text{H}_7-\text{n}$	
37		$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_3\text{H}_7-\text{i}$	
38		$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
39		$-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_2\text{H}_5$	

【0019】

【表6】

表 - 1 (つづき)

化合物 No.	R ¹	R ²	(A)
40		$-\underset{\text{H}}{\text{C}}\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9-\text{t}$	
41		$-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{C}}\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4-$	
42		$-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{C}}\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4-$	
43		$-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{C}}\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4-$	
44		$-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{C}}\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4-$	
45		$-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{C}}\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4-$	
46		$-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{C}}\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4-$	
47		$-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{C}}\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4-$	

【0020】式(I)で表されるアミノピリダジン誘導体は、欧州公開特許第449203号公報又は同第534443号公報に記載の化合物であり、いずれの化合物も同公報に記載の方法に従って合成できる。式(I)のアミノピリダジン誘導体又はその塩を糖尿病性神経障害の治療・予防剤として臨床に応用するに際し、経口的に用いる場合は、成人に対し1回1~200mgを1日1~3回投与するのが好ましい。静脈注射の場合は、成人に対し1回0.01~10mgを1日1~5回投与するか又は1日0.01~50mgを持続注入するのが好ましい。また、直腸内投与の場合は、成人に対し1回1~100mgを1日1~3回投与するのが好ましい。以上の投与量は、年齢、病態、症状により適宜増減することが更に好ましい。

【0021】製剤化は、式(I)のアミノピリダジン誘導体又はその薬学的に許容される塩を、通常用いられる製薬用担体、賦形剤その他の添加物と混合する常法によることができる。担体は固体でも液体でもよく、固体担体の例としては乳糖、白陶土(カオリン)、ショ糖、結晶セルロース、コーススター、タルク、寒天、ベクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウムなどが挙げられる。

【0022】液状の担体の例としては、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水などが挙げられる。製剤は、種々の剤形をとることができ、固体担体を用いる場合は、錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤またはトローチ剤とすることができます。固体担体の量は広範に変えることができるが、1回の投与薬剤中の含量は好ましくは約1mg~約1gである。液状の担体を用いる場合は、シロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、更にアンプル入りのような滅菌注射液又は水性若しくは非水性の懸濁液とすることができます。

【0023】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り以下の実施例により限定されるものではない。

(R)-1-(1-シクロヘキシルエチルアミノ)-4-フェニルフタラジン(前記表-1における化合物No. 17の(R)体)の合成
N-メチルピロリドン400mlに、1-クロロ-4-フェニルフタラジン144.4g(0.6mol)及び(R)-(-)-1-シクロヘキシルエチルアミン23

0 g (1.8 mol) を添加した後、混合物を 120~130°C にて 6 時間加熱攪拌した。室温に冷却したのち 5% NaOH 水溶液 4.0 リットルを添加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム相を MgSO₄ にて乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液、酢酸エチル:ヘキサン:クロロホルム = 1:3:1) にて精製し、エーテルークロロホルムより再結晶を行い、(R)-1-(1-シクロヘキシルエチルアミノ)-4-フェニルフタラジン 150.2 g を得た。融点 164.0~167.0°C

【0024】(R)-1-(1-シクロヘキシルエチルアミノ)-4-フェニルフタラジンのフマル酸塩の合成
メタノール 1.0 リットルに、上記で得た (R)-1-(1-シクロヘキシルエチルアミノ)-4-フェニルフタラジン 100.0 g 及びフマル酸 32.0 g を加え、16 時間還流下攪拌した。攪拌しながら 20°C まで自然に冷却させた。生成した結晶をろ取し、メタノール 200 ml で洗浄した。これを 1~2 mmHg の真空中で約 60°C で乾燥し、フマル酸塩 121.5 g を得た。

融点 240~250°C (分解)

【0025】ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおける末梢神経障害に対する作用

体重約 200 g のラット 60 匹から 12 匹を無差別に除いて群 (5) とし、残りの 48 匹にストレプトゾトシン (STZ) を 40 mg/kg となるように尾静脈に投与した。1 週間後に血糖値を測定し、各群平均するように 12 匹づつの 4 群に群分けした。

【0026】群 (1) に上記で得たフマル酸塩を 1 mg/kg、群 (2) に 10 mg/kg、群 (3) に抗血小板剤であるシロスタゾールを 100 mg/kg となるように、1 日 1 回経口投与した。群 (4) には薬剤を投与しなかった。2 週間投与を継続したのち、運動神経伝導速度 (MCV) と感覚神経伝導速度 (SCV) を測定し

た。神経伝導速度は、三好らの方法 (福岡医誌、62巻 7 号、588~603 頁、1971 年) に準じて測定した。すなわち、尾部先端に記録電極を設置し、そこから吻側の 2ヶ所に刺激電極を設置した。2ヶ所の刺激電極の刺激により誘導された M 波及び H 波のピークの潜時の差と、刺激電極間の距離から伝導速度を算出した。結果は一元配置分散分析したのち、Tukey 法により多重比較検定した。その結果、群 (1) 及び群 (2) は、群 (4) に対して MCV 及び SCV とも 1% の危険率で伝導速度の向上が有意であった。群 (3) は MCV のみ 5% の危険率で有意であった。

【0027】出血時間に対する影響

一晩絶食した Wistar rat (雄性、日本 SLC より入手) を 9 匹づつ群分けし上記で得たフマル酸塩、ジロスタゾール又はプロスタグラジン E₁ を 0.7% トランジットに懸濁して経口投与した。一時間後にペントバルビタール麻酔下に、尾部先端より 2 mm のところをカミソリですばやく切断した。直ちに、37°C に加温した生理食塩水中に尾部を没し、尾部を切断してから止血するまでの時間 (出血時間) を測定した。30 分経過しても出血が止まらないものは出血時間 30 分間として処理した。結果を図 3 に示す。フマル酸塩は 100 mg/kg、シロスタゾールは 30 mg/kg、プロスタグラジン E₁ は 300 μg/kg の投与量で、有意に出血時間を延長した (危険率 1%)。

【0028】また、各薬剤の血小板凝集阻害作用を示す用量と出血時間を 3 倍に延長する用量との比は表-2 に示す通りである。シロスタゾール及びプロスタグラジン E₁ において、この比が 1 未満であるということは、これらの薬剤は薬効を発現する用量で出血傾向のあることを示している。

【0029】

【表7】

表-2

	抗血小板凝集用量	出血時間 3 倍延長用量	出血延長用量/薬効用量
R-1-(1-シクロヘキシルエチルアミノ)-4-フェニルフタラジン・フマル酸塩	0.55 mg/kg	94.4 mg/kg	171.6
シロスタゾール	26.6 mg/kg	22.9 mg/kg	0.86
プロスタグラジン E ₁	112.9 μg/kg	77.8 μg/kg	0.69

【0030】

【発明の効果】本発明に係るアミノピリダジン誘導体又は薬学的に許容し得るその塩を有効成分とする薬剤は、糖尿病性の末梢神経伝導速度の低下を回復させる作用を有しているので、神経障害の治療、予防薬として有用で

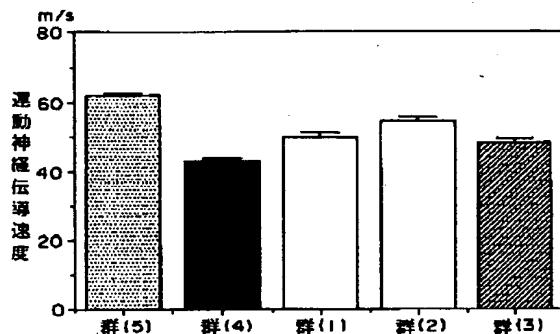
ある。このものは出血の増悪の危険性がないので、糖尿病性神経障害疾患、末梢神経障害を伴う糖尿病性末梢循環障害 (糖尿病性皮膚潰瘍、足病変、閉塞性動脈硬化症) などに適用することができる。

【図面の簡単な説明】

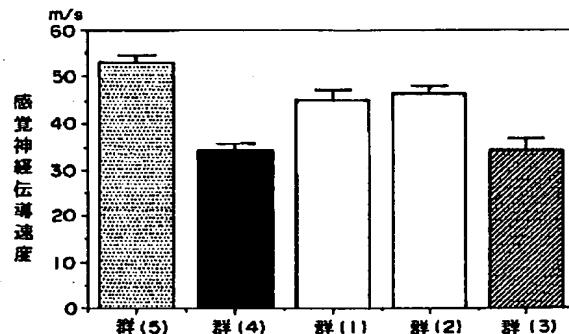
【図1】糖尿病ラットの運動神経伝導速度に対する本発明に係る薬剤の投与効果の1例を示す図である。

【図2】糖尿病ラットの感覚神経伝導速度に対する本発明に係る薬剤の投与効果の1例を示す図である。

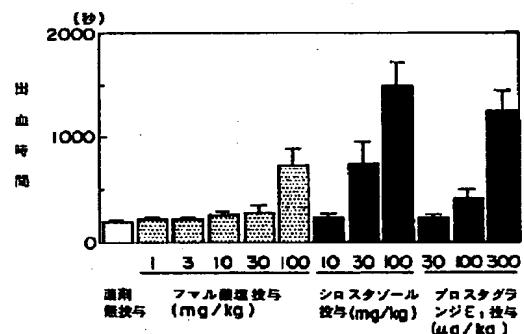
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6
C 07 D 409/12
491/048
495/04

識別記号
237
105

F I
C 07 D 409/12
491/048
495/04
237
105 Z